

第9回日本生殖看護学会学術集会

- 会長講演 -

女性の妊孕性維持と生殖看護の役割～妊孕性に関する最近の研究から～

Implications of Reproductive Nursing in the Maintenance of Optimal Female Fertility on the bases of Recent Studies

第9回日本生殖看護学会学術集会会長

上澤悦子 ETSUKO KAMISAWA

前 北里大学看護学部

School of Nursing Kitasato University

現 福井大学医学部看護学科

University of Fukui School of Nursing

はじめに

現在の女性は、自身のキャリアアップとライフワークバランスをどう計画するのかを自由に選択できる時代であるが、自身の妊孕性に関して十分な知識を得ていない背景がある。しかし、最近のマスコミ報道による40代後半や50代に入ってから妊娠・出産情報も影響し、一般女性も晩婚であるにも関わらず、月経がある限りいつでも妊娠できるという考えから妊娠・出産を後回しにしていく傾向がある。

著者は、思春期の性教育や成人期の夫婦を対象にした妊娠前教育、不妊治療中のグループ健康教育に携わった経験から、生殖看護が果たす役割は、自己の妊孕性を的確に把握できる支援をあらゆるステージで行うこと、先天性疾患やがん治療やなど生殖性が脅かされる状況での妊孕性維持の支援が大きな役割だと考えてきた。

そこで、「妊孕性の支援」を第9回日本生殖看護学会学術集会ではメインテーマとして取り上げた。

I. 妊孕性の予測ツール

現在、女性の妊孕性を予測する研究が数多く実施されている。特にいくつかの性ホルモン検査の中でも、アンチミュラーリアンホルモン/抗ミュラー管ホルモン (Anti-Müllerian Hormone: AMH)、インヒビン (inhibin) B、NK細胞 (natural killer-cell: uNK) が注目されている。そのなかで、S. L. Broer (2010) らは inhibin B の測定を卵胞期初期に10年間追跡し閉経を予測しようと試みたが、予測因子にはならなかったこと、NK細胞は活性化の上昇が不妊や流産など妊孕性低下に関連すること、さらにストレスや生活習慣でNK活性が減少することが明らかにされているが、いずれも妊孕性の予測因子とはいえなかった。

そのなかで、AMHは非発育卵胞の貯蔵量と相関することから、AMHレベルと卵胞数は加齢とともに低下し、卵巣予備能を測定する指標として注目されている。AMHの値は、卵巣内にどのぐらいの卵の数が残っているか(卵巣予備能力)を反映する数値である。そのため、不妊治療選択の目安、閉経年齢の予測、卵巣腫瘍・子宮内膜症・悪性腫瘍の化学療法や放射線療法時の妊孕性定量的評価にも使用されている。AMH値は、FSH値のように月経周期を考慮することなく、どのような時期に測定しても、影響を受けないことが大きなメリット

である。

これらのことから AMH は月経周期等に影響されず、正確に卵巣予備能を知り妊孕性を予測ツールとして有効といえる。そこで、AMH に関する最近の内外の研究（2009～2011）結果から、生殖看護にどのように生かすことができるかを考察した。

なお、AMH 値の単位は、ng/ml と pmol/L の表示があるが、どちらを使用するかは統一されていない。およその概算法は $35 \text{ pmol/L} \div 7 = 5 \text{ ng/ml}$ というように 7 での割り算により両者の値を統一できるとされている。

II. AMH に関する研究と生殖看護への示唆

1. 血中 AMH は生殖年齢の女性において非直線的なパターンで低下し、二次方程式で得られるカーブがその変化をもっともよく反映していた。年齢と AMH の normogram は将来の妊孕性に関わる問題に対して女性と話し合う際には有用なツールになるが、個人差も大きいことを知る必要がある。

W. Hamish Wallace と Thomas W. Kelsey (2004) らが、胞状卵胞数の年齢推移の関連を報告した。卵巣内の貯蔵卵数（胞状卵胞数）は、妊娠 5 カ月～6 カ月の胎児の時が 500 万個～700 万個で最も多く、出生時には 200 万個に減少し、12 歳前後で 30 万個、35 歳で 5 万個と減少する。その後急激に減少し、50 歳で 1000 個程度となり閉経することを明らかにした²⁾。（図 1）

しかし、F. Shehata と B. Almog (2010) らは、不妊治療中の 1866 周期の day2～4 の経膈超音波診断での加齢に伴う胞状卵胞数の変化を調べ、normogram を作成した。（図 2）

胞状卵胞数をパーセンタイルでグループ化した場合、同じ年齢でも卵胞数の多いものと少ないもので、卵胞数の減少のパターンは異なるという結果であり、normogram は穏やかなスロープと傾斜急なスロープの 2 相性からなり年齢とともに低下した。3 パーセンタイルのグループでは 22 歳での段階ですでに胞状卵胞数が 8 個未満との低値を示し、50%パーセンタイルのグループでは一定の割合で下降し、75 パーセンタイルのグループでは 45 歳に至った時点で卵胞数の急激な減少が認められた。これらの結果から同年齢の女性においても卵胞数の減少の状態は異なることが明らかになったと報告している³⁾。

女性は月に 1 個排卵するものの、1 個の排卵のためには 1 周期 1000 個、1 日 30～40 個の卵が減少するという計算になる。女性が年齢を重ねるごとに卵子自体も年を重ね質も古くなり、数も暫時減少し、それらは年齢以上に個人差が大きいといわれている所以が図 2 から明確に理解できる。

われわれは、W. Hamish Wallace らが述べる図 1 に示される単に年齢と卵巣予備能の変化だけでなく、F. Shehata と B. Almog がいう図 2 のような卵巣予備能力には大きな個人差があることを常に女性たちに情報提供する必要がある。

2. 女性の一生の AMH の変化には個人差が大きい。生後 1 年ほどは特に FSH が上昇しこれが一時的に卵胞発育を促し AMH も一時的に高まる。これらの上昇が将来の妊孕性に重要な意味を持っていることを知る必要がある。

Thomas W (2011) らは年代別に 3260 例の女性を対象にし、生後 0 歳から各年代ごとの AMH 平均値と上限 95%と下限 5%の限界値が明らかにした。4 歳まではゴナドトロピンレベルは

低く、卵胞発育はごく一部に限られ、従って AMH レベルは低いレベルに留まった。4 歳ころから 思春期に向かいゴナドトロピンレベルが徐々に上昇し、それにつれ卵胞発育も促され AMH レベルも徐々に上昇していた。8 歳から 14 歳頃までは中等度のレベルに保たれ、その再び上昇を始め 20 歳から 26 歳に最も高いレベルを維持し、その後、加齢とともに毎年 10%ほどの割合で低下し、40 代後半できわめて低値となり健全な卵胞は枯渇するものと思われた。また、出産後 1 年ほどはゴナドトロピン、特に FSH が上昇し、これが一時的に卵胞発育を促し AMH も一時的に高め、その後、ゴナドトロピンは低下し、卵胞発育も 4 歳までは抑制された状態に留まることがわかった⁴⁾。(図 3)

産後 1 年ほどのゴナドトロピンの上昇は生理的に重要な意味があると考えられている。雄サルに出産直後に GnRH analogue を投与し、出産後のゴナドトロピンの抑制をはかったところその後の行動や生殖機能に障害が認められたと報告されている。ヒトにおいても早産児や低出生体重児のために出産後のゴナドトロピンの抑制が将来の生殖機能にネガティブな影響を与えることもあると考えられている。

3. 早期早産児で出生した女性への妊孕性を検討する必要がある。

S. Kalliol (2011) らは、妊娠 13~41 週の胎児から得られた卵巣 37 個を対象に免疫組織検査により AMH の発現の有無を調査した結果、妊娠 23 週以降に確認でき、胎児血清 AMH は正期産にむけ徐々に上っていた。新生児の血中 AMH は正期産群 29 名、妊娠 32.1~36.7 週の後期早産群 23 名、妊娠 24.7~31.9 週の早期早産群 11 名の 3 グループから血液の採取および経腹超音波で卵巣の状態を観察し、生後 1 週間、3 カ月後、13~17 カ月後の経緯を調査した。その結果、3 グループ全てにおいて出産後 1 週間内の血中の AMH レベルは正期産群 0.33ng/ml、後期早産群 0.21 ng/ml、早期早産群 0.16 ng/ml といずれも低値を示したが、3 カ月後は正期産群 2.78 ng/ml、後期早産群 2.75 ng/ml、早期早産群 0.77 ng/ml と上昇した。その後、血中 AMH レベルは 13~17 カ月にかけ低下し、正期産群 1.58 ng/ml、後期早産群 1.31 ng/ml では低下しなかった。早期早産群 1.11 ng/ml と有意な低下を示さなかった。AMH のレベルと同様に胞状卵胞数は正期産群の児において生後 2~5 カ月の間に一時的な上昇を認めたが、早産児においては卵胞発育のスピードは遅延した。血中 AMH レベルは卵胞数と有意な正の相関を示した⁵⁾。(図 4)

これらの結果から分かることは、正期産児に比べ早期早産児の小胞状卵胞数の形成そのものが少ない可能性があり、将来にわたる妊孕性に影響を与えること、胎生期における卵巣成熟の重要性を示唆していた。われわれは図 3 から明瞭であるが、胎児期から小胞状卵胞数の形成を促す環境を支援すること、具体的には早産予防教育、低出生体重児の子どもの出産を予防する教育が重要であるといえる。

4. 母親の妊娠歴、閉経年齢は娘の妊孕性を予想できる指標となる可能性がある

J. G. Bentzen (2011) らは、母親の閉経年齢が明らかな 528 名の女性を対象に、月経周期、妊娠中の喫煙、生殖に関わる既往歴と母親の閉経年齢を横断的研究により分析した。母親の閉経年齢の平均値は 50.2 歳であり、母親の閉経年齢に基づいて 3 群に分け、早期閉経群 45 歳以下で閉経した群 68 名、正常閉経群 46~54 歳で閉経した群 383 名、後期閉経群 56 歳以上で閉経した群 77 名であった。

母親が正常閉経群で 20.0~29.9 歳群では AMH16.6pmol/L、胞状卵胞数は 17.1 個、30.0~

34.9 歳では 12.4 pmol/L、14.7 個、35.0～39.9 歳では 8.5 pmol/L、10.3 個であり、各群で有意差が認められた。母親が早発閉経群での 20.0～29.9 歳群では AMH18.6 pmol/L、17.7 個、30.0～34.9 歳では 9.2 pmol/L、11.4 個、35.0～39.9 歳では 8.5 pmol/L、9.9 個と急激に低下した。母親が後期閉経群で 20.0～29.9 歳群では AMH14.4 pmol/L、14.3 個、30.0～34.9 歳では 12.2pmol/L、14.4 個、35.0～39.9 歳では 15.4 pmol/L、15.1 個という結果であった。母親が正常な年齢で閉経した女性では卵巣予備能力は加齢に応じて低下し、母親が 45 歳以下で閉経したその娘の卵巣予備能力は早期に明らかな低下をみた。母親の閉経年齢が 55 歳を超えた例では血中 AMH と胞状卵胞数は 40 歳までは一定のレベルに保たれ、卵胞の減少は遅延していたことが示唆された。しかし、喫煙の有無や妊娠中の母親の喫煙は AMH レベルや胞状卵胞数に影響は与えなかった⁶⁾。(図 5)

これらの結果から女性の妊孕性は生活習慣よりも母親の妊娠歴や閉経年齢が影響する可能性が高いことを示唆している。われわれは女性への問診時に、情報収集項目として母親の一つとして母親の妊娠歴や閉経年齢を考慮する必要がある。

おわりに

2010 年にロバート・エドワード博士がノーベル医学生理学賞を受賞したことから、スウェーデンでの ESHRE2011 のオープニングセレモニーでもその様子が大きく報道された。世界中で 400 万人もの新たな生命を生み出した体外受精の技術は、世界のカップルの 1 割に及ぶ不妊に悩む人々の大きな希望となった。これらの生殖医療と研究の発展は、生殖看護においても不妊治療に関わる看護領域にとどまらず、人々の妊孕性温存・次世代の健康支援を目指す看護領域に発展することを要求するものであろう。

われわれ生殖看護を目指すものは、これら基礎的研究結果から学び、ヒトの発達課題である生殖性の意義を常に考え、人々の真の幸福のための生殖（次世代育成）とは何かを真摯に問うことにあろうと思う。

引用文献

- 1) S.L.Broer,M.J.C.Eijkemans,G.J et al :Anti-Müllerian hormone in the prediction of menopause and time to menopause: a follow-up study ESHRE Rome 2010.
- 2) W. Hamish Wallace and Thomas W.Kelsey. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal Sonography. Human Reproduction, 19, 1612-17, 2004 .
- 3) B.almog,E.Shalom-Paz,S.Tan,T.Tulandi : Age-specific normogram for antral follicle count:mcgill reference guide F.shehata, Fertility and Sterility,Vol. 95, No. 2,663-66, February 2011.
- 4) Thomas W. Kelsey, Phoebe Wright, Scott M. et al :A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause, Vol 6, 1-7, journal.pone.0022024 ,2011.
- 5) S.kalliol,T.kuiri-Hanninen,E.Tyrvaenen et al :Evidence for fetal maturation and postnatal activation of ovarian follicle development in human: Finland.ESHRE,2011.
- 6) J.G.Bentzen,A.pinborgl,E.C.laesen,E.W.Andersen. : Late maternal menopause is associated with stable anti-müllerian hormone levels and antral follicle count in

daughters during reproductive age, Copenhagen,Denmark ESHRE,2011.

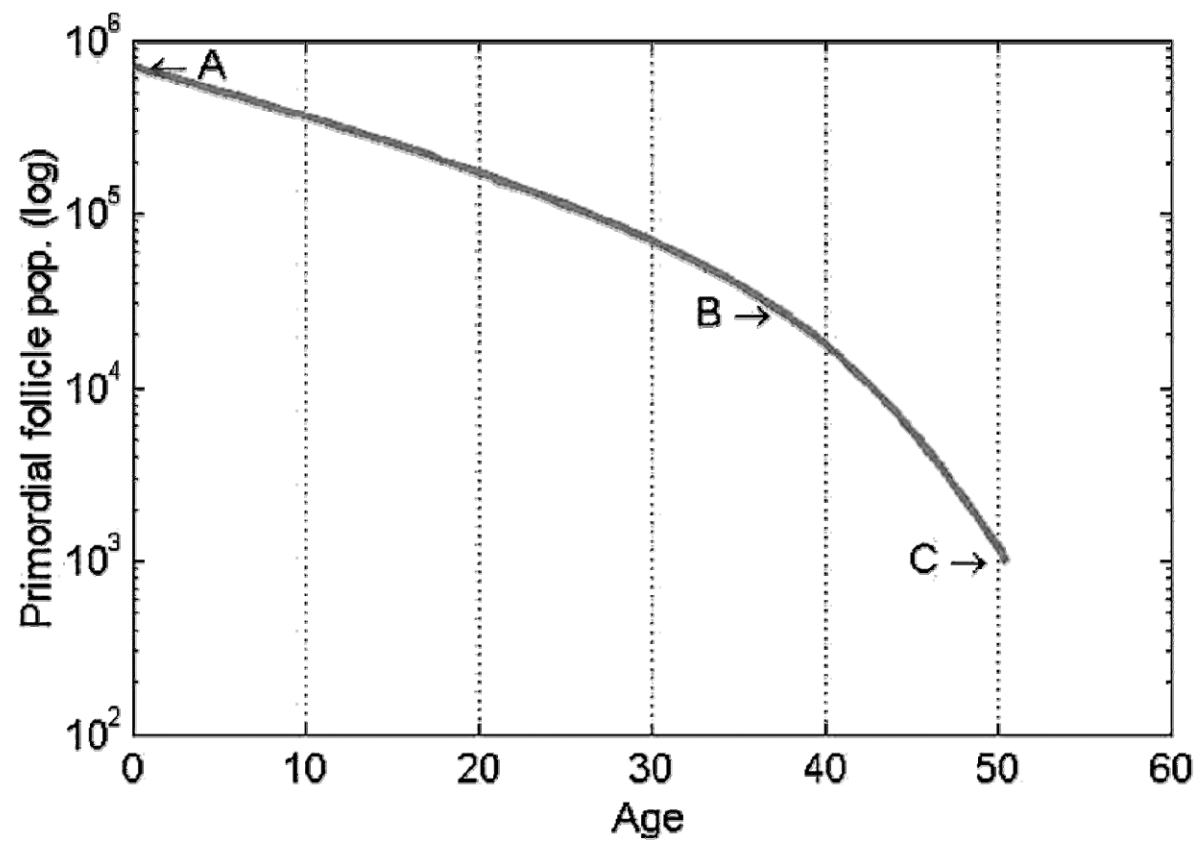


図1 年齢と胞状卵胞数の変化

W. Hamish Wallace and Thomas W.Kelsey. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal Sonography. Human Reproduction 2004;19:1612-17.

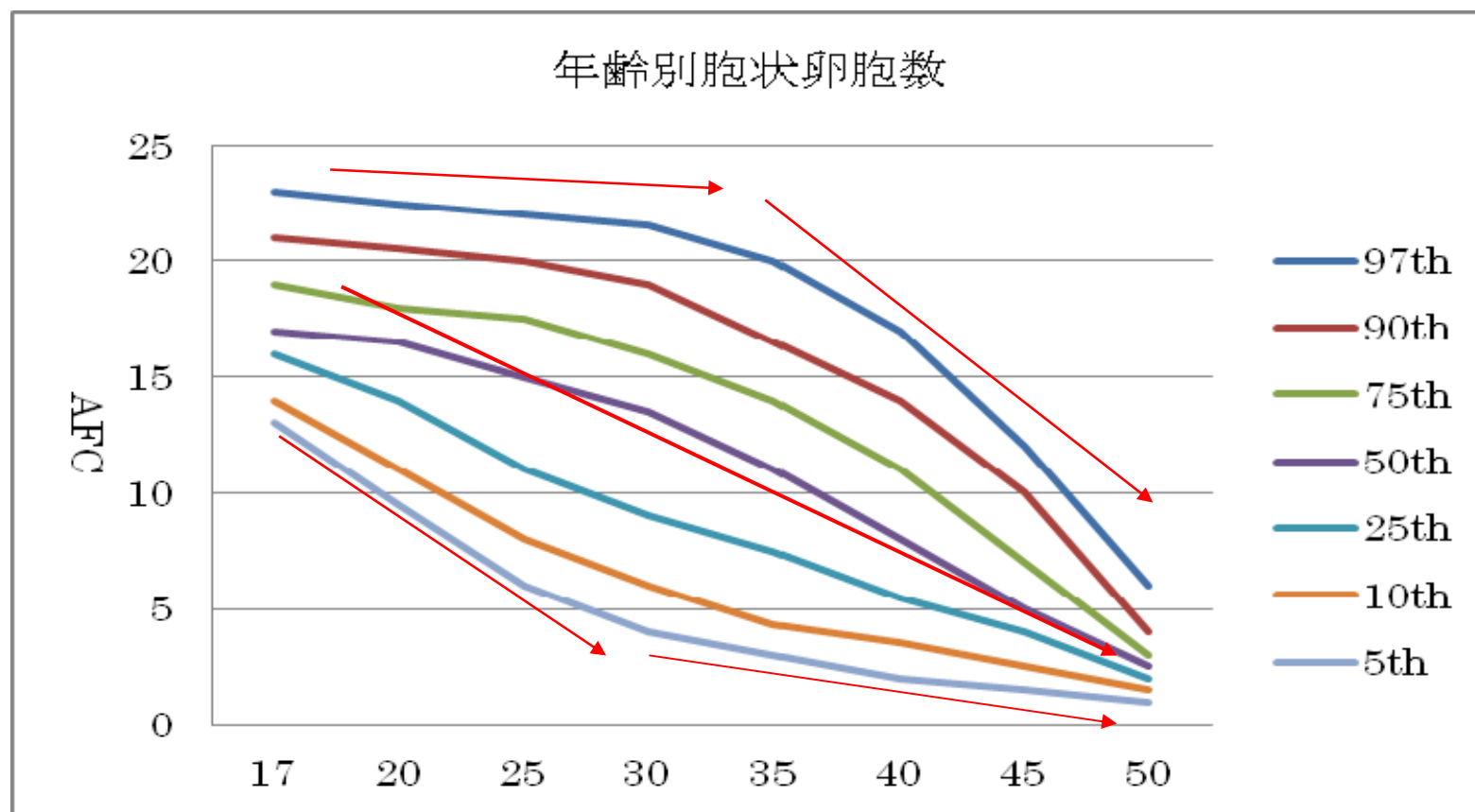


図2 胞状卵胞数レベルと年齢推移

Age-specific normogram for antral follicle count: mcgill reference guide F.shehata, B.almog, E.Shalom-Paz, S.Tan, T.Tulandi McGill University, Obstetrics and Gynecology, Montreal, Canada. ESHRE 2010

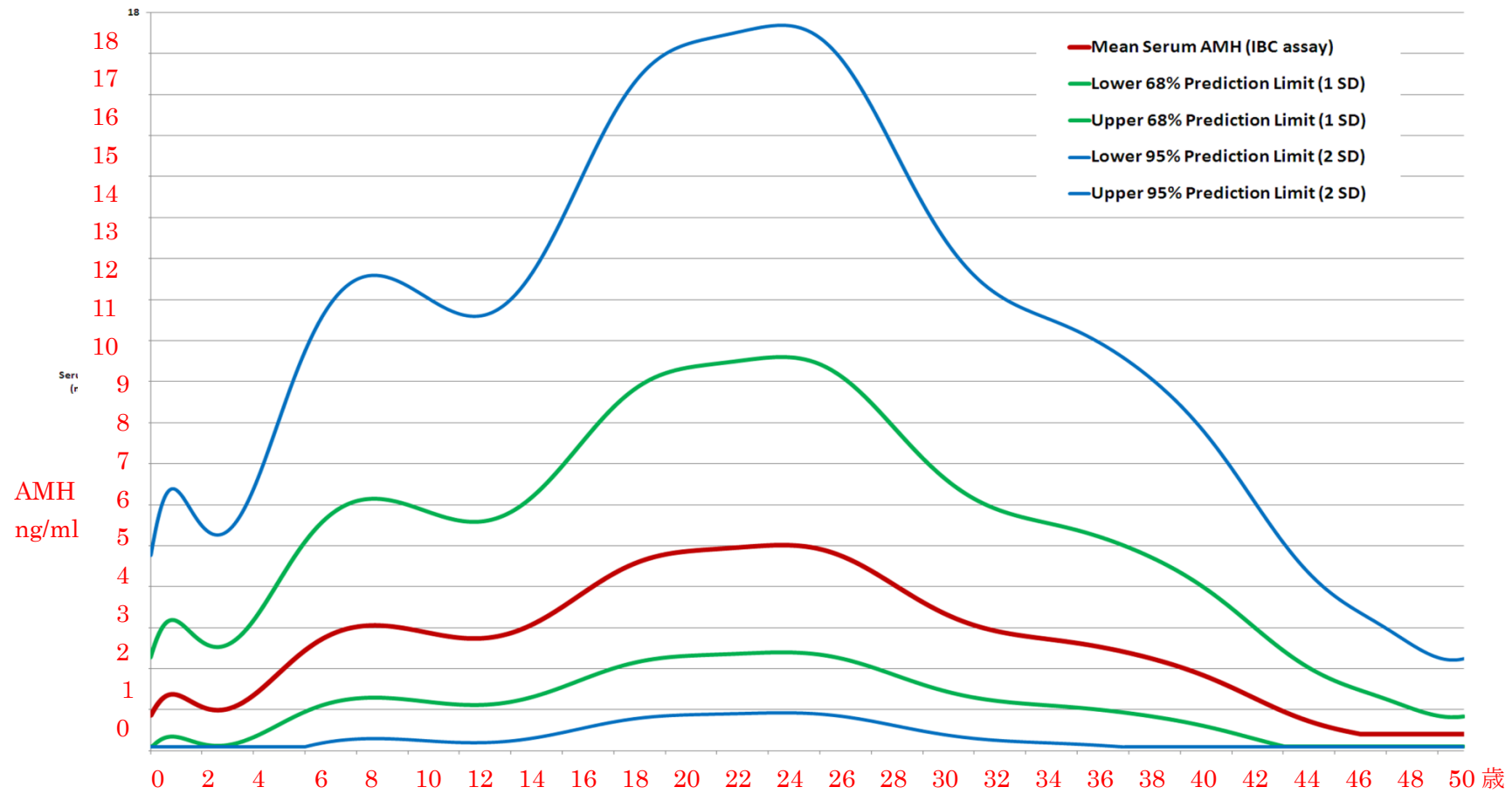


図3 AMHレベルと年齢推移

Thomas W. Kelsey, Phoebe Wright, Scott M. Nelson Richard A. Anderson, W. Hamish B. Wallace: A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause, Vol 6, 1-7, journal.pone.0022024, 2011.

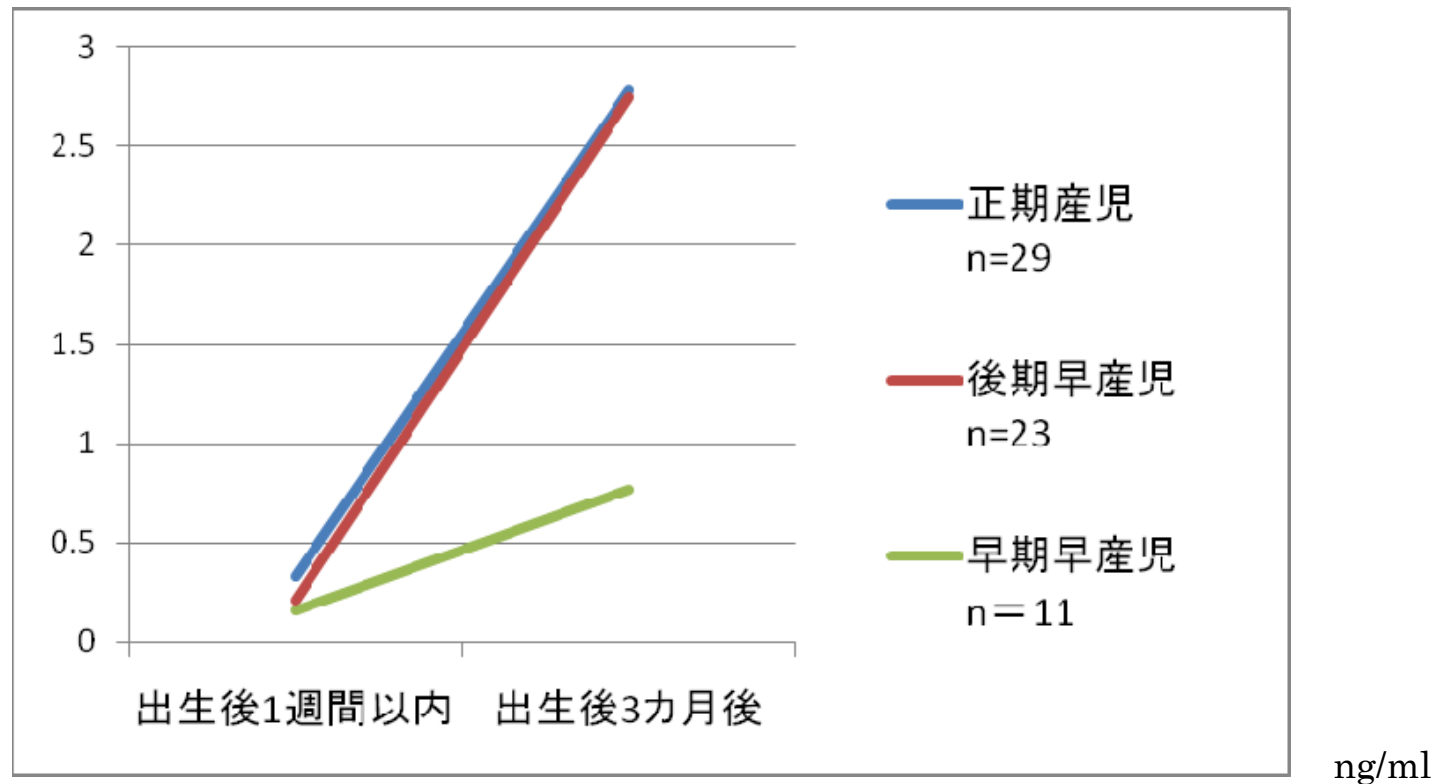


図4 早産期別の生後3カ月までの子どものAMH値変化

Evidence for fetal maturation and postnatal activation of ovarian follicle development in human: S.kalliol,T.kuiri-Hanninen,E.Tyrvainen,R.seuri,A.Liakka,Oulu,Finland.ESHRE,2011.

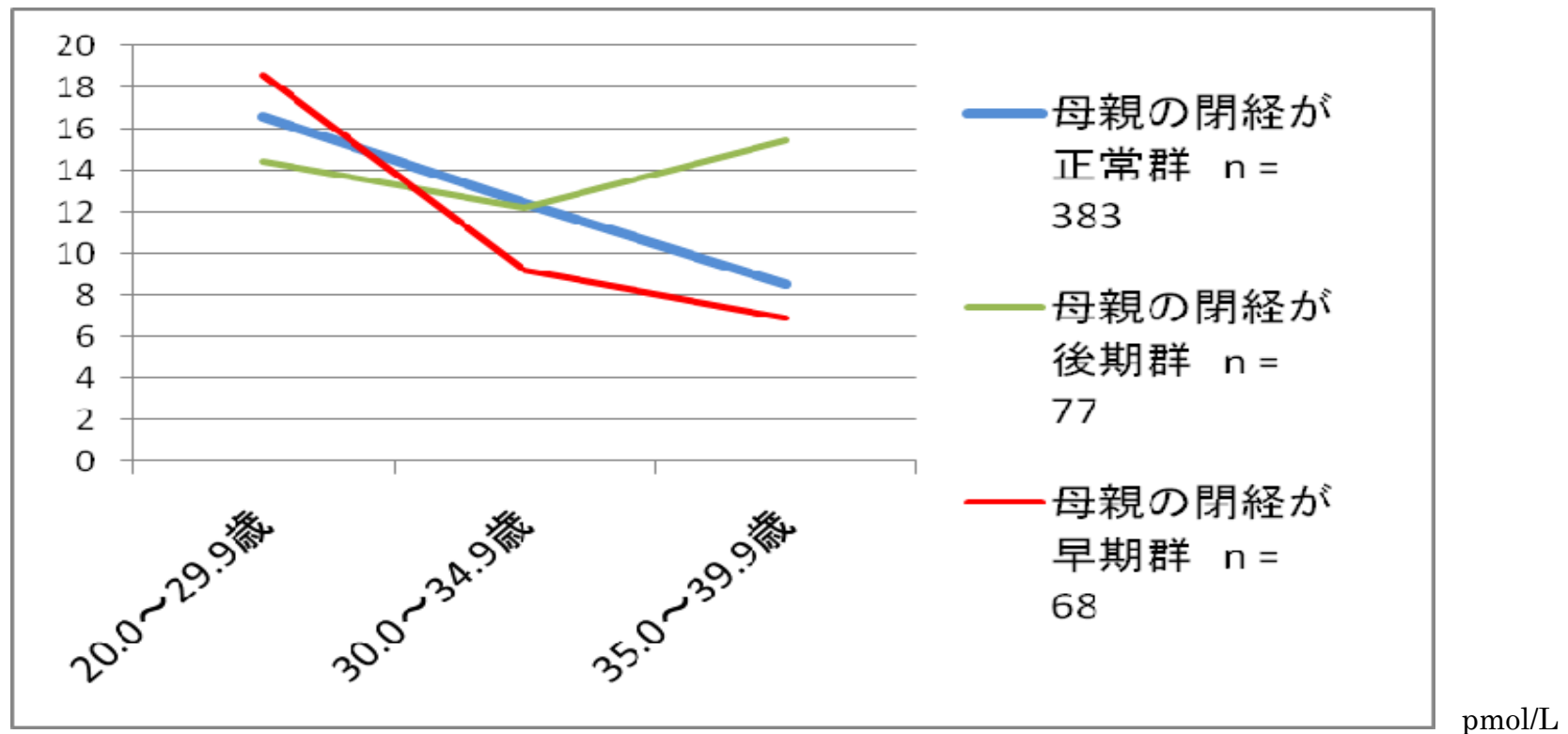


図5 母親の閉経年齢別の娘のAMH年代別変化

Late maternal menopause is associated with stable anti-mullerian hormone levels and antral follicle count in daughters during reproductive age : J.G.Bentzen,A.pinborgl,E.C.laesen,E.W.Andersen.Copenhagen,Denmark.